第一章　治疗药物监测

治疗药物监测(therapeutic drug monitoring,TDM)是近 20 多年来随着临床医学实践的发展应运而生的一门新兴学科，通过生物体液药物浓度（主要是血药浓度）的测定，结合药动学、药效学基本理论，提供合理的给药方案，实现最佳的药物治疗效果，尽可能减少药物的毒性或使药物的毒性最小化。

国外早在 20 世纪 60 年代就已发现药物疗效与血药浓度密切相关，并强调测定血药浓度的必要性，但限于当时的条件未能付诸实践，随着近代药代动力学、生物药剂学和临床药理学等相关学科的建立和发展，以及微量、超微量分析方法的应用，至上个世纪 70 年代末，血药浓度监测已广泛应用于临床。国内在 80 年代初就开展了此项工作，经过 20 多年的发展，现在国内三级医院都已开展了血药浓度监测，这说明 TDM 将成为医院病人治疗工作的一部分。

开展 TDM 是临床有效、安全用药的需要。临床药理学(clinical pharmacology)是研究药物在人体内的作用规律，即人体与药物之间相互作用过程的学科。其主要任务包括，对新药的有效性与安全性作出科学评价 对安全范围窄的药物，进行血药浓度监测，并调整给药方案 监察上市后药物不良反应，保障人民用药安全等。

开展 TDM 是药物治疗学的需要。药物治疗(drug therapy)作为临床医生治疗的基本手段一直得到最广泛的应用，但是药物从进入人体到发挥治疗作用，其机制涉及生物药剂学（biopharmaceutics）、药代动力学(pharmacokinetics)、药效动力学（pharmacodynamics）和治疗学(therapeutics)四门学科。临床医生要使病人达到有效治疗效果，必须熟悉和掌握这些理论，才能合理使用药物。特别是现在，药物治疗学正从临床医师原来的常规用药、经验用药等公式化治疗向个体化治疗发展，就是要根据病人的具体病情，个体差异选择药物，制订合理的给药方案，进行安全有效治疗，个体化给药是成功获得个体化治疗的关键。

第一节　药代动力学基本知识

药代动力学(pharmacokinetics)是一门用时间函数来定量地描述药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程的学科。

一、基本概念

1. 吸收　药物由用药部位进入体循环的过程。药物静脉注射或滴注时由于直接进入体循环，所以没有吸收过程，而肌注、皮下注射、腹腔内注射等血管外给药时，则药物经给药部位进入血液循环，有“吸收”过程。研究最多的是口服药物的吸收过程，此时药物的吸收乃指经胃肠道吸收部位进入“肝-门”静脉系统的过程，药物在口服吸收过程中，第一次通过排泄器官(如胃肠道壁及肝脏)所造成的药物丢失，被定义为“首过效应”(first pass)，常见的吸收符合一级吸收过程。

2 分布　指药物吸收并进入体循环向机体各组织、器官或体液转运的过程。

需要全本请访问 www.ertongbook.com

3. 代谢　药物进入机体后，在体液的 pH、酶系统或肠道菌群的作用下发生结构变化的过程，有时也称体内“生物转化”。

4. 排泄　指吸收进入体内的原形药物或经代谢后的产物排除到体外的过程，主要的排泄途径有肾排泄和“胆汁-粪便”排泄。

5. 消除　它包括代谢作用和排泄作用的总和，指体内原型药物的消失过程。

6. 处置　药物在体内的分布及消除的状态与特点，称为药物在体内“处置过程”。

二、药代动力学中的动力学过程

基本上可采用下列三种类型的动力学过程来描述药物在体内的转归。

1. 一级动力学即药物浓度的变化速率与药物浓度成比例：$\frac{dc}{dt} = -kc$，$C = C_0 e^{-kt}$，C_0 为零时刻药物的初始浓度，C 为时间 t 时的药物浓度，k 为一级速率常数，负号表示药物浓度随时间而降低。

2. 零级动力学即单位时间内消除的药量是恒定的。$\frac{dc}{dt} = -k_0$，$C = C_0 - k_0 t$. k_0 为零级动力学，零级动力学的典型例子是乙醇的体内处置过程。

3. Michaelis-Menten 动力学　在药物代谢中，几乎所有的生物转化过程是由某种特异酶系统所催化，受一定酶活力限制。同样，在药物通过生物膜作主动转运时，载体具有容量限制。这种酶和载体系统对于底物的专一性较强，当药物浓度较高而出现饱和时，浓度变化的速率可以用 Michaelis-Menten 公式描述：$\frac{dc}{dt} = -\frac{V_{max} \cdot C}{K_m + C}$，$V_{max}$ 为过程中最大速率常数，K_m 为米曼氏(M-M)常数，单位为浓度，表示下降速率为最大速率一半时的药物浓度。

当 $K_m \gg C$，即在低浓度时，$\frac{dc}{dt} = -\frac{V_{max} \cdot C}{K_m}$，表现为药物下降速率与药物浓度成正比，为一级动力学。

当 $K_m \ll C$，即在高浓度时，$\frac{dc}{dt} = -V_{max}$，表现为药物下降速率已处于可能达到的最大速率，为零级过程。

显然，这种随着剂量增加从以一级过程为主向以零级过程的转变会产生不稳定的药代动力学状态，在这种情况下，药物的半衰期及清除率将随剂量而改变。实际上，米氏型消除包括了零级和一级过程在内的混合型消除，饱和消除动力学的实例有苯妥英钠。

三、房室模型

为了定量地描述一种药物在体内的动力学过程，通常采用房室概念，把机体看成由许多房室构成的体系。房室概念实际上与解剖部位及生理功能并无关系，只是代表药代动力学上的几个药物“储存库”。只要摄取或消除药物的速率常数相似，都可归于同一房室。药物进人人体内向全身体液分布，如果药物在血液与组织器官之间瞬间保持动态平衡，就视作单一房室，即一室模型，如果在达到动态平衡之前有一个明显的分布过程，则把机体视作多房室模型。对于临床治疗用药而言，一室及二室模型的概念已足以令人满意。药代动力学在临床上的主要用途是预测、监控并调整剂量与给药方案以产生治疗上有效而安全的血药浓度水平。重要的房室模型的药时曲线见图 1-1。以单室模型为例，给出血药浓度-时间的变化关系式：

1.静脉注射　若药物的消除符合一级速率过程,则 $C = C_0 \cdot e^{-kt}$, C 为血药浓度, C_0 为快速静注完瞬间的血药浓度, k 为消除速率常数, t 为用药后时间。

2.静脉滴注　静脉滴注给药时，体内药量的经时变化为：$dx/dt = R_0 - k$, R_0 为输注速率,因 $x = V_d C$,所以 $C = \frac{R_0}{kV_d}(1 - e^{kt})$。

3.口服吸收　药物经口服吸收给药后，血药浓度-时间曲线符合具有一级吸收速率常数 k_a 及一级消除速率常数 k_e 的模型,称为一级吸收模型，用药后的血药浓度随时间变化。公式为：$C = \frac{Fx_0k_a}{V_d(k_a - k)}(e^{-kt} - e^{k_a t})$, F 为生物利用度, X_0 为剂量, k_a 为吸收速率常数。

由上可知，室型描述了药物在体内空间的处置状况，而动力学中的速率类型表明药物在体内空间转运的速率特征，它们构成了经典药代动力学的两大基本要素，是开展药代动力学，治疗药物监测的必备基础。

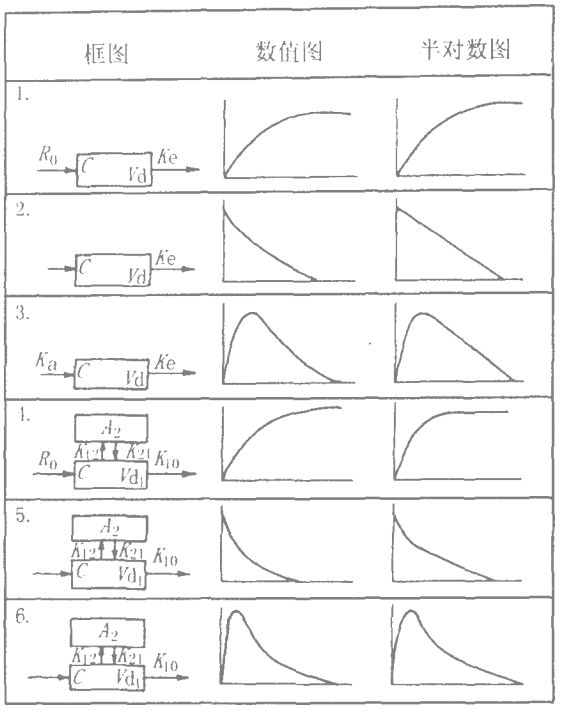


图 1-1　主要的药代动力学模型图
（纵轴为浓度,横轴为时间）
1.一室 静脉灌注 2.一室 静脉推注 3.一室 血管外给药 4.二室 静脉灌注 5.二室 静脉推注 6.二室 血管外给药
R_0:灌注速率 V_d 表观分布容积 V_{d1} 中央室分布容积 k_e:消除速率常数 k_a 吸收速率常数 k_{12}、k_{21}、k_{10} 室间转运速率常数 C 中央室 A_2 外周室药量

四、稳态血药浓度与给药方案

临床上只有少数药物仅用一次剂量的，对于大多数疾病而多数药物是需要多次反复给药的，要求体内血药浓度维持在某一有效治疗水平，这可以通过静脉恒速输注或多次重复给药使之达到一个稳态血药浓度，并使稳态血药浓度处于该药的治疗窗之内。

1.静脉输注　假定以恒定速率 R_0 作静脉输注，达到稳态后，输入速率与消除速率相等，即 $R_0 = kV_d C_{ss}$, $R_0 = CL\ C_{ss}$, $C_{ss} = R_0/CL$,即稳态血药浓度由输入和消除速率决定,稳态血药浓度的高低取决于输注速率，但达到稳态浓度的时间与输注速率无关，只与半衰期有关。可以证明,静脉恒速输注时,在时间 t 时血药浓度达到稳态浓度的分数（f_{ss})与 R_0 无关：$f_{ss} = 1 - e^{-kt}$,因为 $k = 0.693/t_{1/2}$,代入上式可求得达到 90%、95%、99% 及 99.9% 稳态浓度所需要的时间分别为 3.32、4.32、6.64 和 10 个半衰期。根据经验，任何药物经过 5 个半衰期可以达到稳态水平。静脉输注一旦停止，血药浓度通常按类似单次快速静脉推注后的时间过程下降见图 1-2。

显然，如果从一开始即以恒定速率静脉输注，在达到所需的稳态血药浓度之前，需要经过 5 个半衰期的输注时间，但在临床上，有时需要得到一个即时的治疗效应，这就必须在一开始就给予一个较大的负荷剂量(D_L), $D_L = C_{ss} \cdot V_d$ 。如以静脉输注利多卡因治疗心律失常为例，治疗的有效浓度为 2.0 mg/L, $t_{1/2} = 80$ min, $W = 60$ kg, $V_d = 0.70$ L/kg

$R_0 = k \cdot V_d \cdot C_{ss} = (0.693/80) \times (0.70 \times 60) \times 2.0 = 0.73$ mg/min

$CL = k \cdot V_d = (0.693/80) \times 0.70 \times 60 = 0.36$ L/min

$D_L = C_{ss} \cdot V_d = (0.70 \times 60) \times 2.0 = 84$ mg

以上公式均指一室模型。

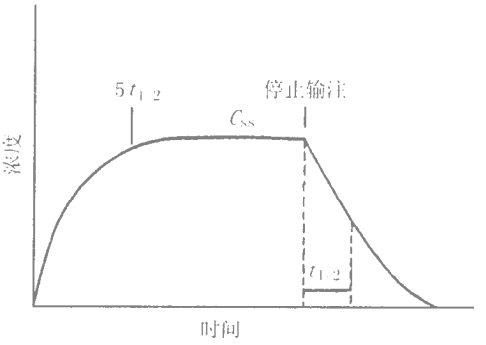


图 1-2 静脉恒速输注后血药浓度-时间曲线图

2. 静脉多次给药 多次给药会出现药物的累积情况,因为前次给的药物还没有完全被消除,多次给药或周期性给药与静脉输注的差别在于前一种情况不能精确地维持稳态浓度，而是在平均稳态浓度(C_{ss})值上下波动，即处于最高稳态血药浓度($C_{ss})_{max}$与最低稳态血药浓度（$C_{ss})_{min}$ 之间(图 1-3)。当多次静注时，设给药的维持剂量为 D_M,给药间隔为 τ,则药物平均摄入速率为 $D_{M/\tau}$，在达到稳态时，平均输出速率等于平均摄入速率,即

$$\bar{C}_{ss} \cdot CL = \frac{D_M}{\tau} \quad \bar{C}_{ss} = \frac{D_M}{\tau \cdot CL} \quad \bar{C}_{ss} = 1.44(D_M/V_d) \cdot (t_{1/2}/\tau)$$

$(C_{ss})_{max} = D_M/V_d \cdot (1 - e^{-k\tau})$, $(C_{ss})_{min} = (C_{ss})_{max} e^{-k\tau}$,因此

$D_M = C_{ss} \cdot CL \cdot \tau$ 或 $D_M = k \cdot V_d \cdot C_{ss} \cdot \tau$, $(D_{ss})_{max} = D_M/(1 - e^{-k\tau})$,可见，$C_{ss}$为所要维持的浓度，$k$，$V_d$ 为常数,因而 D_M与 τ 成正比,如果 τ 较小,维持剂量就下降,浓度波动变小,给药的安全性改善 如果 D_M 大,则剂量间隔时间 τ 也大，较小的给药频率给病人带来很大的便利，从而提高了病人合作的可能性，但血药浓度波动也大。这是在制订给药方案时要权衡的二个方面。

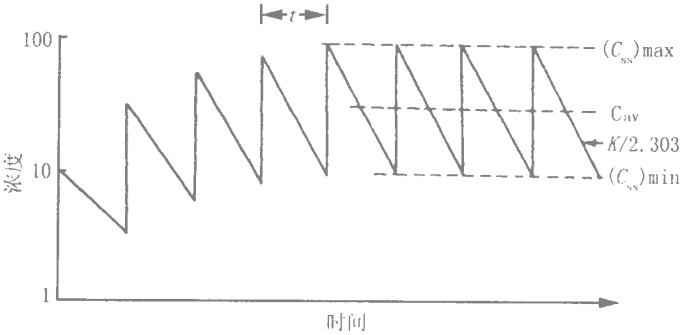


图 1-3 多次静脉给药后的血药浓度

多次给药形成的药物在体内的累积程度用累积比（R）表示。定义为多次给药后血药浓度与单次（第一次）给药后血药浓度在相同水平的比值,$R = 1/(1 - e^{-k\tau})$。由此可见，R 取决于给药时间间隔和末端相消除半衰期。

如洋地黄毒苷的平均半衰期为 6 d,当每天给予 0.1 mg 的剂量，达到稳态的时间至少为 36 d,稳态时最大药量为 0.9 mg，然而治疗上往往需要在第一天达到洋地黄毒苷所需药量，这就需要首次给予 0.9 mg 的负荷剂量，接着每天给予 0.1 mg。当然对于洋地黄毒苷而言，初始

剂量常常分成几次给予，一直到出现所需的治疗反应为止。用这种方法可以确定每个病人所需的初始治疗剂量。维持剂量 D_M 等于负荷剂量 D_L 与给药间隔结束时体内滞留药量 $D_L \cdot e^{-k\tau}$ 的差值，即 $D_M = D_L \cdot (1 - e^{-k\tau})$，由此可见，$D_L$ 与 D_M 的比值取决于给药间隔和半衰期。表 1-1 列出了具有中至高和低治疗指数（中毒量／治疗量）及具有不同半衰期的药物要达到治疗浓度水平的给药方案。

表 1-1 持续维持治疗浓度的给药方案

治疗指数[a]	半衰期	初始剂量与维持剂量比值（D_L/D_M）	给药间隔与半衰期比值（$\tau/t_{1/2}$）	一般评价	药物举例
中至高	<30 min	–	–	适合于恒速给药或短期治疗	硝酸甘油
	30 min～3 h	1	3～6	必须短于每 3 个半衰期给药，治疗指数要高	头孢菌素
	3～8 h	1～2	1～3	–	四环素
	8～24 h	2	1	很常用，受欢迎方案每天 1 次很实用，有时每周 1 次或频率更低。	磺胺甲基异噁唑
	>24 h	>2	<1	初始剂量需要比维持剂量高得多	氯喹
低	<30 min	–	–	不适合多次给药除非接近控制输注	硝普钠
	30 min～3 h	–	–	只可输注 正常时每天 3～6 次	利多卡因
	3～8 h	1～2	1	使用控释剂则用药次数可减少	茶碱控释剂
	8～24 h	2～4	0.5～1	–	可乐定[b]
	>24 h	>2	<1	需要小心控制，一旦出现毒性，药物浓度和毒性消失慢	洋地黄毒苷

a. 通常的毒性剂量/通常的治疗剂量比值；

b. 很多药物属于这一类。一般不给负荷剂量，而是慢慢增加剂量到出现所需反应为止

半衰期低于 30 min 的药物，维持这些药物的治疗浓度有较大的困难，特别是治疗指数低的药物更加如此。如肝素，$t_{1/2}$ 为 30 min，为减少血药浓度波动，这样的药物要么滴注，要么弃之不用。具有高的治疗指数的药物给药可以不那么频繁，但是给药间隔越大维持量也越大，以保证药物在体内的浓度维持高于最小有效浓度。青霉素是一个显著的例子，它的给药间隔（4～6 h）比 $t_{1/2}$ 长了好多倍，常用的剂量比需要产生对大多数微生物有抗菌作用的血浆浓度

需要全本请访问 www.ertongbook.com

高得多。

半衰期 30 min 至 8 h 的药物，主要考虑的是治疗指数和用药的方便性。治疗指数高的药物只需每 1～3 个半衰期给药 1 次，甚至频率还可以更低。治疗指数低的药物，几乎必须每个半衰期给药 1 次，或频率再高，或者滴注给药。如利多卡因半衰期为 90 min，其抗心律失常的血药浓度范围较窄，所以必须滴注给药以保证持续抑制心律失常及降低毒性反应。

半衰期 8～24 h 的药物，最方便和最理想的给药方案是每个半衰期给药 1 次，如果需要立即达到稳态，初始负荷量必须 2 倍于维持剂量。

半衰期大于 24 h 的药物，每天给药 1 次是很方便的，也可提高对医嘱的顺从性。如希望快些出现治疗作用，就要用负荷量，若不用负荷量仅用维持量，则药物积蓄到稳态浓度可能需在几次给药之后。因此，是否要用负荷量，常是需加考虑的实际问题。

有些药物可用于治疗几种疾病，因此设计给药方案时还应该考虑用此药物的治疗目的。如苯巴比妥，给药方案是否适当就取决于它是用于镇静还是用于抗癫痫。镇静时，无需负荷剂量，此时镇静作用的耐受性随着时间产生，而大的负荷剂量会产生太强的中枢抑制作用；然而，作为一个抗癫痫药，却应该有一个负荷剂量比较合适。

第二节　治疗药物监测的基本知识

一、血药浓度与药理效应

药物进入人体后，随着血流运输到作用部位，作用部位的药物浓度决定药物的药理作用强度，但欲直接测定作用部位的药物浓度是很困难的，一般作用部位所在脏器或组织中的血流充盈，有足够的血流量，并且流速较快，作用部位组织液中的药物浓度与血中药物浓度呈快速平衡。因此，对大多数药物而言，血药浓度和药物的药理作用强度之间有密切关系。多数药物的体内血药浓度随着给药剂量的增加而升高，其药理效应也相应增强，因此当治疗药物未出现预期的临床疗效时，医生通常是加大给药剂量，但药理作用强度并不完全取决于剂量。再者，血药浓度和疗效之间的关系比较复杂，并不是一个简单的比例关系，随意增加剂量，往往不能获得预期效果，甚至出现意想不到的后果。因此需要研究弄清楚血药浓度和药理效应之间的关系，这是药效动力学的研究范畴。

1. 血药浓度和药效、毒性呈直接关系　对大多数药物而言，血药浓度-效应曲线大约在 20%～80% 最大效应范围内，效应强度对浓度的对数呈线性关系。

$$E = m\ln C + e$$

式中 E 为药理效应强度，m 为直线的斜率，C 为血药浓度，e 为常数。

假设药物静注时按一房室模型分析，药物在血液和组织之间的分布是瞬间完成的，药物的消除是一级过程：

$$C = C_0 e^{-kt}, \text{即 } \ln C = \ln C_0 - kt$$

式中 t 为给药后时间，C_0 为 $t=0$ 时浓度，与上式的 E_0 对应。

$$E = E_0 - mkt$$

此式表示血药浓度呈指数下降时，药理效应按 mk 的恒定速率衰减。

血药浓度一效应关系见图 1-4。

2.血药浓度和药效、毒性呈间接关系　通常情况下,药物进入人体后,常出现药效滞后于血药浓度现象,主要原因:①血药浓度与效应部位浓度平衡时间所致。②药物的间接作用所致。

如静脉推注地高辛后最初的 4 h 内血药浓度下降,而左心室射血时间指数(血流动力学测量指标之一)却增大。当然,这并不意味着产生较大的效应只需较小的药量，而是表示地高辛分布到心肌组织的速度较慢。因此，要待地高辛给药后大约 6 h 心肌组织的药物分布才达到平衡，才能以其血药浓度来指导治疗。若在 6 h 前把效应和血药浓度做相关分析，则会得出错误的量效关系。当浓度最高时效应为零，反之亦然（图 1-5A、1-5B).

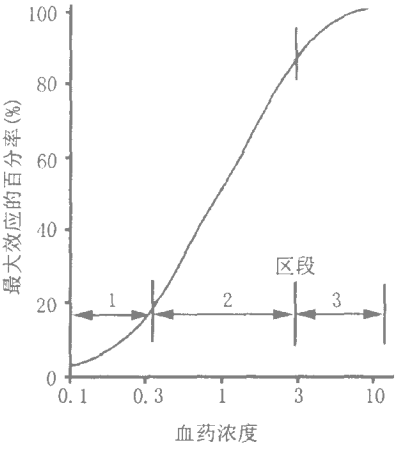


图 1-4　血药浓度-效应关系图

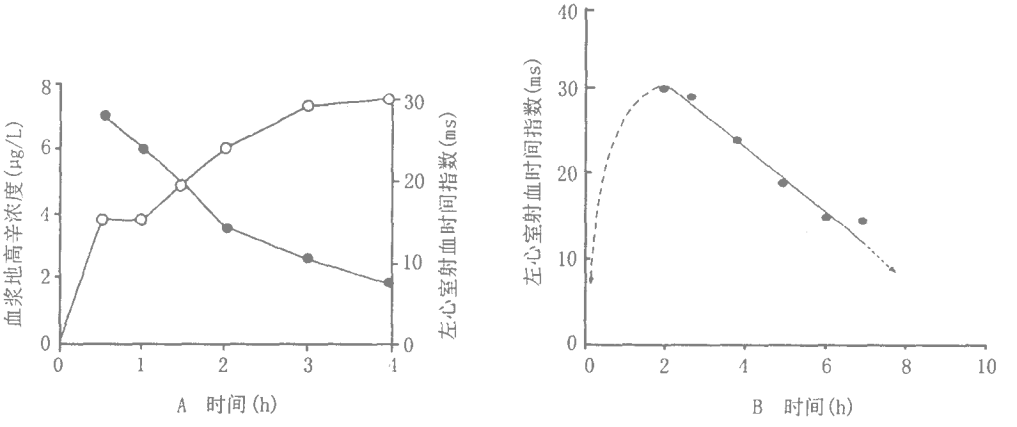


图 1-5　血浆地高辛浓度(●)与效应[左心室射血指数(○)]间的间接关系

A 静注给予 1 mg 地高辛后,4 h 左心室射血时间指数(○)的延长随着地高辛血药浓度(●)的下降而增加;B.将效应数据与地高辛的血药浓度作相关图

鸦片类镇痛药阿芬太尼静脉输注后的药效与浓度之间也存在一定的滞后效应。当将效应直接与相应的血药浓度作图时，产生了一个特别的滞后环。在最初的输注期间，药效滞后于血浆阿芬太尼浓度的升高。在这以后，当血药浓度迅速下降时，效应几乎没有多少变化。只有在 10 min 后效应才随血药浓度下降。浓度-效应数据对时间顺序按逆时针方向移动。这种逆时针滞后现象最大可能是由作用部位的分布延迟所致（图 1-6A、1-6B)。

同样，可能是由于药物进入脑部的分布延滞所致华法林药效的出现是药物间接作用的结果。当口服给药后药效和血药浓度的经时变化作比较时发现，出现最大抗凝性大约要推迟 2 d 香豆素类药物由于使凝血酶原复合物（P)活性降低而产生抗凝作用，这些药物并不影响 P 的分解过程,而是通过对 P 合成的抑制而降低 P 在体内的浓度,通常体内 P 的分解是很慢的，因此口服给药后数小时，华法林的血药浓度达最大值，但抗凝作用的最大值要在给药后数天才

产生。

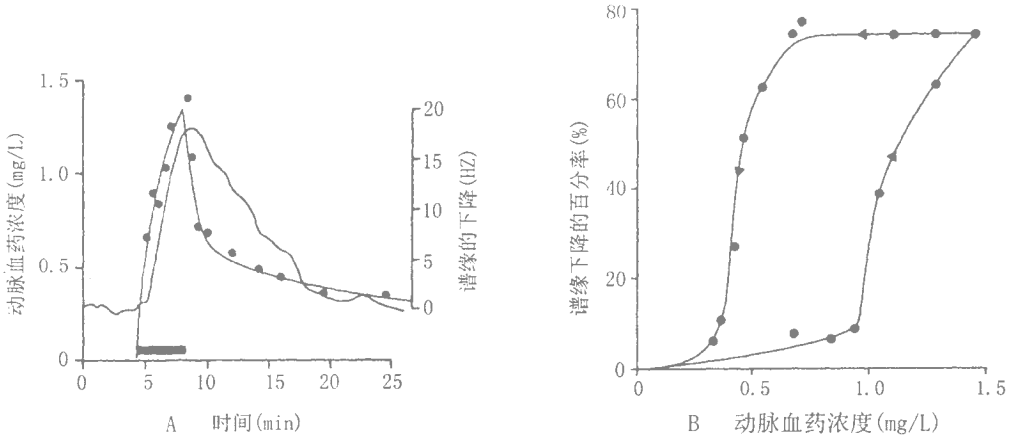


图 1-6 阿芬太尼静脉输注后药效与浓度间存在的滞后效应

A.一名受试者输注阿芬太尼 1.5 mg/ml,5 min(实心横条),输注后频谱缘减少与动脉血药浓度的时间过程 B.频谱缘减少百分率对动脉血药浓度作图，呈现逆时针滞后

当然还有其他的因素也会引起药效滞后现象，如生成的活性代谢产物需要一段时间才能达到足够的浓度等，在此不再一一讨论。

二、决定血药浓度的药动学参数

药代动力学是应用数学模型来描述药物在体内的经时变化历程，根据给药途径、剂量和时间等函数关系，预测体内不同部位的药物浓度。

常用的药动学参数有 吸收速率常数(k_a)，表示药物在使用部位吸收入体循环的速度；吸收分数(F),即生物利用度,表示药物进入体循环的药量比例 以吸收速度和吸收程度表示 表观分布容积(V),表示药物在体内分布广窄程度,当静脉注射时,由剂量除以血药浓度(D/C)得出 消除速率常数(k),表示药物在体内代谢、排泄的速度 生物半衰期($t_{1/2}$),是药物在体内消除一半所需要的时间；清除率(CL),单位时间内药物被从中消除的体液的容积,表示从血液或血浆中消除药物的速度或效率，并不表示被清除的药量，可由 $V_d \cdot k$ 或 $V_d \cdot \beta$ 计算。单位时间所清除的药量等于清除率与血药浓度的乘积。

血药浓度由上述各主要药动学参数决定，凡影响药动学参数时，也必将影响血药浓度，主要药代动力学参数变化时血药浓度也呈现改变趋势。

三、影响血药浓度的因素

影响血药浓度的因素很多，总结起来主要来自于药物和机体两大方面。可分为药剂、生理、病理、遗传、环境和时间节律等因素。

1.药剂 来自药剂方面的因素主要是生物利用度，影响生物利用度的因素如下：①吸收前药物在胃肠内的降解,如胃内 pH 低,青霉素 G、甲氧西林、红霉素等可被胃酸分解 地高辛可被肠内细菌分解；②吸收后药物在肠壁和肝脏的首过代谢（first-pass metabolism),如氟西泮、炔雌醇、特布他林等具有明显的肠壁首过代谢效应，β 阻制剂(普萘洛尔)、抗抑郁药(丙米嗪、

去甲替林)、抗心律失常药(利多卡因、维拉帕米)等具有明显的肝脏首过代谢效应③剂型、处方中的辅料和制剂的工艺过程等会导致制剂间 F 和 k_a 的差异，引起生物利用度的变化。

2. 生理　性别、年龄对药物的体内过程有影响。不同年龄，特别是新生儿和老人对药物的处置和效应往往与成年人有区别。新生儿的体重和体表面积不同，各系统脏器组织处于不完善、待发育阶段,因此,药物在其体内的分布、代谢和排泄有其自身的特点,如新生儿的蛋白结合力低，使得血浆中苯妥英钠游离部分为成人的 2 倍；血脑屏障发育不完善，使得脂溶性药物如全麻药易透过血脑屏障而进入脑内；因其葡萄糖醛酸结合酶不足，使得氯霉素与葡萄糖醛酸结合不足而产生灰婴综合征。老年人因肝肾功能降低，对药物的代谢和清除能力均降低，易造成血药浓度升高。女性在妊娠、分娩和哺乳期对某些药物反应具有一定的特殊性。

3. 病理　病理因素可以改变药物的吸收、分布、代谢和排泄。胃、肠道疾病影响口服药物的吸收速率和吸收程度；严重的低蛋白血症如肾病综合征、肝硬化病人的蛋白结合率降低，使苯妥英钠的游离药物浓度增高；心肌梗死，特别并发休克的病人其心肌对利多卡因的摄取明显下降,引起血药浓度增高,产生毒性反应 肝脏疾病可影响药物的代谢,如肝炎、肝硬化和脂肪肝等疾病可不同程度地影响肝药酶活性，使药物消除变慢，半衰期延长，作用增强甚至产生不良反应；肾功能不全可使主要由肾脏排泄的药物消除减慢，半衰期延长，药效增强甚至产生毒性反应，如吗啡在体内的代谢物主要经肾排泄,肾衰病人的排泄能力下降，因此血中吗啡代谢物的浓度较高。

4.遗传　不同种族与同种族不同个体之间体内药物代谢酶活性存在先天差异，从而影响代谢药物的能力，使代谢呈现多态性，目前发现体内代谢具有多态性的主要为乙酰化代谢和氧化代谢这两大类药物。如地西泮在体内进行的去甲基化代谢具有明显的个体差异，弱代谢者的血药浓度比强代谢者高约一倍，血浆消除半衰期可延长一倍之多，而且发现中国人地西泮的氧化代谢能力显著地低于白种人，强代谢者的血浆半衰期相当于白种人的弱代谢者，为 80 h，这可以解释临床上白种人应用地西泮的剂量几乎大于中国人用量一倍的现象。

5.环境　工作环境中长期接触一些化学物质，如 DDT、多环芳香烃类和挥发性全麻药等可诱导肝药酶的活性,加速药物的代谢 铅中毒可抑制肝药酶活性,减慢药物的代谢。

6. 时间节律　人体的昼夜节律对药物的体内过程也有影响。如口服吲哚美辛，早晨比下午服药的血药浓度明显偏高，与日内其它时间相比，血药浓度在早晨 7 时服药时偏高 20%，而下午 7 时服药时偏低 20%.

四、药物治疗浓度范围的确定

血药浓度和药理效应的关系非常密切，也相当复杂，存在着直接和间接的各种形式，不同的药物具有不同的治疗浓度范围，临床上为了药物治疗的需要，对许多药物都给出了治疗浓度范围(表 1-2)，把最低有效浓度作为治疗浓度的下限,最小中毒浓度(或最大有效浓度)作为治疗浓度的上限，这个治疗范围又称治疗窗(therapeutic window)，以此作为调整血药浓度,设计给药方案的基本依据。应该注意到，这个范围只是一个统计的平均值，有些病人因存在显著的个体差异，治疗窗口的大小不同；其次，有些药物用于治疗几种疾病，而治疗范围会随病种改变。所以，应结合临床的具体情况设计给药方案，达到安全、有效的治疗目的。

表 1-2 药物的治疗浓度范围及其高低剂量比

药物	治疗的疾病	治疗浓度范围(mg/l)	高低剂量比
地高辛	充血性心力衰竭	0.6～2.0 μg/L	3.33
洋地黄毒苷	充血性心力衰竭	0.01～0.02	2.00
普萘洛尔	心绞痛	0.01～0.1	10.00
阿米替林	内源性抑郁症	0.05～0.14	2.80
华法林	血栓性静脉炎	1～4	4.00
庆大霉素	细菌感染	1～10	10.00
利多卡因	室性心律失常	1.2～5.6	4.67
奎尼丁	心律失常	3～6	2.00
普鲁卡因胺	心律失常	4～8	2.00
氨茶碱	哮喘	6～20	3.33
苯妥英钠	癫痫及心律失常	10～20	2.00
苯巴比妥	癫痫	10～25	2.50
水杨酸	类风湿性关节炎	100～300	3.00
	疼痛	20～100	5.00
	风湿热	250～400	1.60

第三节 TDM 的实施

一、什么情况下进行 TDM

临床上应用的药物很多，并不是所有的药物都需要进行监测，一般在下列情况下就需要监测血药浓度：

(1)治疗指数窄、毒性反应强的药物如强心苷类药物。

(2)有些药物个体间血药浓度差异较大，即引起病人间有较大的药代动力学差异，如三环类抗抑郁药。

(3) 当药物具有非线性，尤其非线性在有效血药浓度范围内或小于最低有效血药浓度时，如苯妥英钠。

(4)病人的肝、肾功能损害时或患有其它疾病时,导致药物体内过程发生明显改变,如代谢和排泄加快,分布发生变化,蛋白结合率改变等。

(5)长期使用某药物，病人的顺应性不好，或者有些药物长期使用后会产生耐药性或诱导(或抑制)肝酶活性,而引起药效降低(或升高)以及原因不明的药效变化。

(6)怀疑病人药物中毒。

(7)合并用药有相互作用而影响疗效时。

目前认为有临床意义的监测品种见表 1-3。

表 1-3 目前认为有临床意义的监测品种

类 别	药 物
强心苷类	洋地黄毒苷、地高辛
抗心律失常药	奎尼丁、普鲁卡因胺、异丙吡胺 普萘洛尔(利多卡因)
抗癫痫药	苯妥英钠、苯巴比妥、丙戊酸 酰胺咪嗪、扑痫酮、乙琥胺
三环类抗抑郁药	阿米替林 去甲咪嗪、丙咪嗪、去甲丙阿米替林
抗躁狂症药	锂盐
抗哮喘药	茶碱
氨基糖苷类抗生素	庆大霉素、妥布霉素、卡那霉素 丁胺卡那霉素、乙基西梭霉素、链霉素
其他抗生素	氯霉素、万古霉素
抗肿瘤药	甲氨蝶呤
免疫抑制剂	环抱霉素
抗风湿病药	水杨酸

以下情况一般不需要监测：①有效血药浓度范围很大，而剂量不需要个体化时；②药效在临床上能被定量测定时；③血药浓度与效应间没有量效关系，或血药浓度不能预测药理作用强度时。

二、药物浓度测定

测定血药浓度是进行 TDM 的前提，准确的血药浓度才可用于药代动力学参数的计算，才可保证准确地调整给药方案，使病人获得较理想的治疗效果。

1. 测定什么

(1)原型药物测定：TDM 中的理论基础就是原型药物浓度与药效直接相关。因此 TDM 中主要工作就是测定血液或其他体液和唾液、尿中的药物浓度。

(2)游离药物测定：众所周知，药物进入机体血液后有两种存在形式，其一是结合型药物，弱酸性药物与白蛋白结合，弱碱性药物与 α_1-酸性糖蛋白(α_1-AGP)结合 其二是游离型药物，血中的游离型药物是产生药理效应的部分，也只有游离型药物才能被机体转化、排泄。目前绝大多数血药浓度测定的是药物的总浓度，而一般情况下，药物在治疗血药浓度范围内的血浆蛋白结合率是较恒定的，总浓度水平基本上可以反映游离药物浓度，而有些药物测得的血药总浓度并不反映游离药物水平，这样就会影响血药浓度与药理效应的相关性，此时，游离药物浓度的监测就变得十分重要。①疾病可改变药物与血浆蛋白结合率。当肝、肾疾病时，由于血浆蛋白的浓度降低以及内源性蛋白结合抑制物增多，使许多药物的血浆蛋白结合率降低，游离药物分数增加。肝硬化病人奎尼丁的游离药物分数几乎增加 3 倍，肾功能衰竭时苯妥英、水杨酸、安妥明等药物的血浆蛋白结合率明显降低，游离药物浓度增加；严重烧伤病人，在发病后的 5～

需要全本请访问 www.ertongbook.com

25 d 内,其血中的 α_1-AGP 浓度可增加 3 倍，此时丙咪嗪的血中游离药物分数将降低 30%。在急性心肌梗死的最初 5 d 内,α_1-AGP 增加 50%～100% 同时使利多卡因和普萘洛尔的游离分数降低。由此可见，蛋白结合率的改变会影响游离药物的血药浓度。②有些药物的蛋白结合率具有明显的个体差异，如奎尼丁血浆蛋白结合率的范围为 50% ～90% ,不同个体间游离药物浓度差可达 10 倍之多，对于这样的药物测定血清中的总浓度已不具有指导临床用药的价值。③与血浆蛋白具有高度亲和力的药物，其蛋白结合呈明显的浓度依赖性，可导致非线性动力学。双异丙吡胺是血浆蛋白结合引起非线性动力学的典型药物，研究发现该药血浆总浓度的 AUC 与给药剂量不成正比，但其游离浓度的 AUC 却与给药剂量成正比，进一步的药动学研究发现，使用游离药物分数和游离药物清除率得到的理论稳态血浓度与实测结果相符，而用总浓度计算时则与实测结果明显不一致。因此在评价药物的临床疗效时，对上述几种情况应给予足够的重视与考虑，否则会导致错误的判断。

(3)活性代谢物测定：除前体药物外，一般情况下由于活性代谢产物的浓度低并不显得很重要，然而当活性代谢产物浓度较高、活性较强或肾功能有障碍时，对活性代谢产物的存在应给予足够的重视。研究与监测活性代谢产物的血药浓度有以下几方面的临床意义：①有利于深入指导临床合理用药；②有助于解释血药浓度与药效间的矛盾，如血药浓度与药理效应间的不平行现象；③有助于解释与预防治疗过程中出现的某些药物不良反应。尤其当病人主要脏器功能衰竭时，代谢物浓度可发生积蓄以致产生不良反应。

(4)对映体的监测 目前,临床上应用的不少药物的分子中具有不对称碳原子,即手性药物(chrial drug)，这些药物中的光学异构体能使偏振光向左或向右旋转，因而有左旋体 [S(+)] 和右旋体 [R(−)]之分。不同的对映体之间不仅具有明显不同的药理活性，同时也具有不同的药代动力学性质，表现在药物对映体的吸收、分布、代谢和排泄中具有立体选择过程。①对于主动吸收的药物，在主动转运过程中，药物是经细胞载体由低浓度向高浓度转运，由于对映体的空间构型不同，造成某些药物对映体在口服吸收上的差别。如口服头孢氨苄后只有 D-头孢氨苄吸收,而 L-头孢氨苄可抑制其吸收。②药物分布的立体选择性主要是由于药物对映体的血浆蛋白结合率不同而造成的。如酸性药物醋硝香豆素在血中游离对映体（不与血浆蛋白结合)的比率 $S:R$ 为 2.0∶1.8;苯巴比妥 $S:R$ 为 26.5∶36.6 布洛芬的对映体竞争性地与血浆蛋白结合,R-对映体的内在结合力大于 S-对映体,使游离药物浓度中 $S:R$ 的比值显著升高，有助于提高外消旋体疗效。③药物在代谢中的立体选择性有底物立体选择性、产物立体选择性、底物-产物立体选择性和首过效应的立体选择性等几种情况。如恩氟烷的代谢具有底物立体选择性,它的代谢是由 P_{450} 2E1 所催化的,研究选用 3 名病人肝脏的微粒体和含有 cDNA 表达的人体 P_{450} 2E1 的微粒体。结果表明,R-恩氟烷的代谢远远超过 S-恩氟烷,在 3 份人肝微粒体中 R-和 S-恩氟烷代谢比率分别为 2.1∶1,1.9∶1,1.4∶1。因此,P_{450} 2E1 对 R-恩氟烷的代谢选择性是通过底物直接氧化的方式进行的，并且 P_{450} 2E1 的活性部位具有立体辨别的能力。如维拉帕米，其首过代谢的底物立体异构选择性十分明显，活性的 S-对映体代谢速度比 R-对映体快得多，正常人口服维拉帕米后，对映体血药浓度比值 R/S 为 4.5±1.2 ,而静脉给药后该比值约为 2。维拉帕米的负性传导的治疗作用与 S-对映体浓度直接相关，而与血浆总浓度无关，所以在监测维拉帕米血药浓度时，测定活性对映体型维拉帕米血药浓度似乎更有临床意义。④药物的肾排泄立体选择性主要表现在肾小管分泌、主动转运和肾代谢，或者这些过程的综合。如妥卡尼两对映体肾清除率不同,S-对映体为 1.70 $ml\cdot kg^{-1}\cdot min^{-1}$,而 R-对映体

为 2.62 ml·kg^{-1}·min^{-1}。测定对映体的方法目前用 HPLC 法较多，应用化学结合手性固定相，流动相中加入手性复合物，用手性化合物衍生物化等方法，分离消旋体中的对映体。随着毛细管电泳技术的迅速发展，应用此技术分离药物对映体将成为现实。在 TDM 中,应越来越重视对映体对药代动力学和药效学的影响，以便提高药代动力学指导合理用药的水平。

(5)作用部位药物浓度的测定：因药物治疗作用的发挥取决于受体部位的药物浓度，血药浓度只能算是受体部位活性的粗略估计，它存在的前提之一是测定的血药浓度或其它体液浓度与受体部位浓度有直接的线性关系，可是对有一些药物这种假设就不一定正确，如硝苯地平、维拉帕米等药物测得血药浓度与心血管效应并没明确的相关性。对这种药物最理想的方法就是获得作用部位的浓度。

2.测定方法　可用于血药浓度测定的方法很多，总结起来主要有光谱法、色谱法和免疫法，每一类的测定方法均有其自身的特点，应根据需要来选择测定方法。常用的方法见表 1-4。

表 1-4　常用的血药浓度测定方法

分析方法		灵敏度	精密度	专一性	价　格
光谱法	紫外	100 ng	++	−	−
	荧光	1～10 ng	++	+−	−
	原子吸收	1 ng	++	+	+
	薄层层析	1～10 ng	+	++	+
色谱法	气相色谱	0.01～1 ng	++	+++	+
	高效液相色谱	0.01～1 ng	+++	+++	++
	色-质联用	1 pg	+++	++++	++++
	高效毛细管电泳	1 pg	+++	++++	++
免疫法	放射免疫	1 pg	+	++	++
	酶免疫	1 pg	++	++	++
	荧光免疫	1 pg	++	++	+++
	荧光偏振免疫	1 pg	++	++	+++

一般光谱法灵敏度低,专一性差,容易受血液中其它组分的干扰,样品测定前,必须先对药物进行纯化分离和浓缩，即使这样，单独应用于测定血药浓度时常常受到限制，但因其操作简单，费用低廉，对一些灵敏度要求不高的药物仍有其实用价值。如奎尼丁可用荧光光谱法测定，但是此法测定了血浆中所有荧光物质强度，如果病人在服用了奎尼丁的同时还服用其他具有荧光特性的药物或者其代谢产物有荧光的药物（如阿司匹林或呋塞米），这样就会过高地估计了奎尼丁的血药浓度。

色谱法是近年来发展较快的一种分析技术，主要包括薄层色谱、气相色谱、高效液相色谱等,其共同的特点是灵敏度高,分离度好,专属性强,可以同时测定几种药物,尤其高效液相色谱法发展很快，仪器性能的提高使其在血药浓度测定中的应用最为广泛，特别是随着质谱检测器的发展，使色谱技术出现了一个飞跃。色谱技术能用于混合物中各组分的分离而质谱技术只能用高灵敏的方法对单一组分提供特征的质谱从而确定组分的分子结构，两者合用，既可分离混合物，又可分析化合物中各组分的分子结构，最后还可测定各组分的量，本法用于体内药

物代谢产物的分离、鉴定及分子结构的研究，用于药物定量测定具有高分辨率及高灵敏度的优点。但色谱法的缺点是仪器的专用性强，使用的技术性要求高，熟练的操作者需要相当一段时间的训练，测定每个样品的成本也较高特别值得一提的是，近年来高效毛细管电泳在分离手性药物中具有独特的优势，尤其适合于手性药物的血药浓度监测。

免疫学方法包括核素免疫法和非同位素免疫法，前者以放射免疫为主，后者以酶免疫法(EIA)、荧光免疫法(FIA)和荧光偏振免疫法(FPIA)为重点，各免疫法的区别仅在于使用的标记物不同。其优点是灵敏度高，取样少，不需要事先分离。放射免疫法是应用液体闪烁仪或 γ 谱仪来测量放射强度，适于批量测定，缺点是要有同位素的防护设备。而新发展起来的酶免疫法、荧光免疫法、荧光偏振免疫法可以不用放射性核素，成本低，测定速度快，仅几分钟即能完成一个样品，应用越来越广，这些方法结合了免疫测定的高灵敏度和光谱法方便的特点使其成为目前临床血药浓度监测中主要采用的方法，但这些方法测定需要有专门的试剂盒，价格比较昂贵，有时仍存在干扰问题。

总之，一个理想的血药浓度测定方法，除了应具备灵敏度高，重现性好，专一性强的基本要求外，还应具有操作简捷、快速和价格低廉的优点，这具有非常重要的临床实践意义。

3.血药浓度测定的方法学评价　由于血药浓度通常在 mg/L 以下，有的甚至达到 μg/L 水平，而且血样中尚含许多内源性物质和蛋白质，因此血药浓度的测定方法必须具备灵敏度高、专一性强、精密度和准确度好四个条件。

(1)灵敏度：通常用检测限和最低检测浓度表示一个方法的灵敏度。检测限决定于被测药物的本性、仪器的性能及所设定的测定条件，是指所用仪器能够测得的药物的最低量（按 $S/N=3$ 计），而最低检测浓度是指应用该方法，所能测得的最低血药浓度，检测限愈小或最低检测浓度愈低，表示方法愈灵敏。

(2)专一性 是指在所用仪器及在设定的测定条件下，测得的信号属于被测物质所特有，可以评价杂质或药物代谢物及其他可能同时合用的药物对被测药物干扰的程度，干扰越小，方法的专一性越强。

(3)精密度：指各次测定值与其平均值间的偏差，常用相对标准偏差表示。精密度通常采用几个不同标准样品浓度，在不同时间、不同实验室中测定相对标准偏差，一般要求相对标准偏差应不大于 10%～15%，低浓度时，也应要求不大于 20%.

(4)准确度 指各次测量值与真实值的差值，此差值为误差，由于真实值往往测不到，故误差常用偏差表示，用 $\bar{x}\pm s$ 表示测量的真实值，s 值越小，测量愈准确。测定方法的准确性常用方法的回收率衡量。在血药浓度线性范围内，取大、中、小 3 种不同浓度，加至空白血浆中，测得量与加入量比较，若回收率接近 100%，而相对标准偏差又较低，说明方法既准确又精密。

在测定药代动力学参数时，从给药开始到药物消除期间，血药浓度的变化范围很大，因此其方法的线性范围要求完全包括血药浓度范围，一般要求最好有 2～3 个数量级之差，标准曲线点应不少于 5个。

4.测定方法的质量控制　体内药物浓度测定是在比较复杂的体系和条件下进行的，分析过程中常常有很多变异和误差，使实验室内部及各个实验室之间测定的结果呈现分散状态，所以分析质量的控制实际上是一项科学管理工作，它可以有效地发现误差，减少误差，其内容包括实验室内部质量控制(internal quality control)及实验室外部或之间的质量控制（external quality control），室内质量控制是室间质量控制的基础，室间质量控制是检验室内质量控制实

施效果的手段，两者循环作用，才可以保证血药浓度测度的准确性。

(1)实验室内部质量控制：内部质量控制是指实验室内部对某一药物测定数据的误差及不精确性作长期连续的评价和监督，以达到使分析结果在实验室内部保持最小偏离。实验室内部质量控制的内容是对同一试样重复测定，及用标准样品对照测定结果，以评价和控制测得结果的精密度和准确度。①结果的精密度：精密度是内部质控中检验分析结果的最基本指标，有批内及批间精密度。批内精密度是在同一实验过程中，对一组相同试样进行多次重复测定。各测定值与其平均值的偏差越小，表示测量的精密度越高。若偏差大而且呈现出无规律的分布，说明测定中存在较大的随机误差，若偏差出现有规律的分布且较大，说明测定中存在较大的系统误差。批间精密度是指同一实验室内各批或各次配制的试样之间或各日之间的测定精密度。②结果的准确度：考核实验室内某药的测定结果的准确程度，常配制不同浓度的标准试样，用最可靠的方法对标准试样的每种浓度进行多次重复测定，用 $\bar{x} \pm s$ 表示标准值,用相对标准差表示准确程度。

进行实验室内部控制常常采用作质量控制图的方法。质量控制图的绘制如下：首先制作“空图”,以测定结果为纵坐标,测定日期或测定序号为横坐标。取一批浓度已知的新批号质控样品，直接将指定值标在纵坐标居中部位，通过这点作一条与横坐标平行的直线，称为靶值线，然后在纵坐标上再标出靶值的 ±10%、±15% 4 个点,通过这 4 个点用虚线画出与横坐标平行的四条线,分别表示为上、下“警戒线”和上、下“失控线”。“空图”下方还应标明测定日期、测定人。此外还有测定项目、测定方法、仪器及型号、质控样品、批号来源等。空图作好后,便可将质控样品与常规病人样品一起测定，将质控样品测得值标在空图中相应测定日期处，即可判断本次测定结果是否在允许的误差范围内。每次测定，即时作图，然后用直线将各点连结起来，以便观察。一段时间后即得到一张常规条件下的质控图，从质控图中可以观察出测定误差的规律,如果是随机误差,要进行监测和控制,将其限制在临床允许的范围内,并逐步缩小,但决不可能消灭。对系统误差则要求尽快发现，及时纠正。

(2) 实验室外部质量控制：实验室外部质量控制又称实验室之间的质量控制。外部质量控制是一个由许多实验室参加进行质控的组织。此组织的中心实验室每年分发 1～2 次标准试样，由各实验室分别测定。中心实验室综合各实验室的数据作统计处理，把结果反馈到各实验室,从而评价自己所用方法及测量质量,追究原因,减少误差,达到提高分析质量的目的。用效能指数(performance idex,PI) 作为判断实验室效能的指标。

$$PI = \frac{\sum_i^n |R_i - S_i|}{\sum_i^n S_i} \times 100$$

PI值是在一段时间内实验室报告值 R_i 与中心实验室的标准值 S_i 间差值的绝对值之和，除以这段时间中各次测量所用的标准值之和，再乘以 100 求得。根据经验,PI＜10,实验结果的可靠性很好,PI 在 10～20 实验结果合适,PI＞20 实验结果不可接受。

三、TDM 流程

治疗药物监测的流程大体可分为 申请、取样、测定、数据处理及结果分析 5 步。

1. 申请　临床提出申请，一般应填写申请表，表中应说明测定的药物品名，监测的目的以及有关病人的情况及用药的详细资料，以供分析结果时参考。

2.取样　最常用于体内药物浓度测定的样品是血浆、血清和全血，有时也可采集尿液、唾液、脑脊液、腹膜液、胆汁、乳汁等样品。取样量的多少主要依据测定方法的要求，取样量越少，病人越容易接受。取样时最重要的问题是取样时间的确定，一般根据监测的目的、要求及具体药物的性质来确定。取样时间实际上与整个给药方案有关，必须慎重。因此取样前必须掌握足够的临床资料，在充分分析资料后，再作决定。

3.血药浓度测定　可根据前述原则和要求进行。即在保证准确性的前提下，尽量选择操作方便、测定快速和价格便宜的方法。

4.数据处理在 TDM 中数据处理主要有：模型的拟合、药代动力学参数的求算及合理给药方案设计

5.结果的解释　结果的解释是 TDM 的关键。要正确地解释结果，首先要掌握必要的资料 详细了解病人的生理、病理状态 详细了解病人的用药情况，对被监测药物的用药过程更要弄清楚；了解被监测药物的有效血药浓度范围，了解该药物的剂量-血药浓度-效应间的相关程度及其影响因素；了解该药药代动力学参数的群体值。其次比较实测结果与预计结果，如不相符合时，应作出相应的解释，可以从病人顺应性，药物剂型的生物利用度、药物的蛋白结合率、影响药代动力学参数的生理与病理诸因素来考虑。同时还应观察血药浓度与疗效的关系，也就是说血药浓度在有效范围内时，临床上是否表现了有效，有时会遇到不一致的情况，就应考虑其原因，着重考虑影响药效的诸因素。最后根据新的参数，制定新的用药方案，经病人执行后，重新监测血药浓度，一般地说，此时实测值与预计值会比较一致。对结果的解释还应加强与临床医生的共同研究，虚心听取他们的意见，他们对病人的病情、用药情况、药效的观察都是最清楚的，必要时也应该访问病人，这样才能使结果的解释比较符合客观实际。

四、TDM 在临床上的应用

TDM 的核心是个体化给药。通过药物浓度的测定可定量地描述药物在某病人体内的过程，提出有关的药代动力学参数，由此制订出合适该病人的给药方案。临床实践已经证明，应用药代动力学原理调整给药，可以取得良好的效果。个体化给药方案包括适用剂量与调整剂量，前者是以经验给药方案为依据，但有时则要根据病人体重、年龄、病理特征，粗略地估算给药剂量，并在此基础上，常需要监测血药浓度，根据实测的数据，借助计算机软件，获得药代动力学参数，再结合病人的全面情况，计算给药剂量，间隔时间，提出给药方案见图 1-7.

下面介绍常用的调整剂量的方法。

对于符合线性动力学的药物，其血药浓度与日剂量成正比关系，那么就可按照下式计算调整剂量。

$D_{(调)} = D_{(试)} \cdot C_{ss(需)} / C_{ss(试)}$；$D_{(调)}$为调整的剂量，$C_{ss(需)}$为需要的稳态血药浓度，$C_{ss(试)}$为实测的稳态血药浓度，$D_{(试)}$为现剂量。改用调整剂量后，连续给药 5～6 个半衰期，达到新的稳态血药浓度后，再次测定血药浓度，以检验是否达到预期的血药浓度。

$$D_{(试)} = k_e \cdot V_d \cdot C_{ss} \cdot \tau$$

在监测病人血药浓度时，为了求得病人自身的药代动力学参数，常用“一点法”或“重复一点法”取血，以减少病人多次采血的痛苦。“一点法”是在第一个给药剂量后的消除相中某一时间（t_1）测定得到血药浓度（C_1），借助正常人的药代动力学参数，计算调整剂量。“重复一点法”是将“一点法”中血药浓度作为第一点（C_1），然后在一定时间间隔后，在第二个给药剂量

后消除相中的相同时间(t_2),测定得到血药浓度(C_2),按下式求出病人的消除速率 K,然后计算得到 C_{ss},再计算出调整的剂量。

$$K = \ln(C_1/(C_2 - C_1)) / \tau$$

$$C^{ss}_{min(试)} = C \cdot e^{-k\tau}/e^{-kt}/(1 - e^{-k\tau})$$

例如：某药在正常人体中的 $k_e = 0.0231\ h^{-1}$，$V_d = 600\ L$，需要达到 $1.20\ ng \cdot ml^{-1}$的血浓度，给予试验剂量后 10 h,测得的血浓度为 $0.6\ ng \cdot ml^{-1}$,间隔 24 h 给予第二次剂量,10 h 后测得血浓度为 $0.9\ ng \cdot ml^{-1}$。问此病人所用的试验剂量是多少毫克？调整剂量应为多少 mg?

$$D_{(试)} = k_e \cdot V_d \cdot C_{ss} \cdot \tau = 0.023\ 1 \cdot 600 \cdot 0.001\ 2 \cdot 24 = 0.4\ mg$$

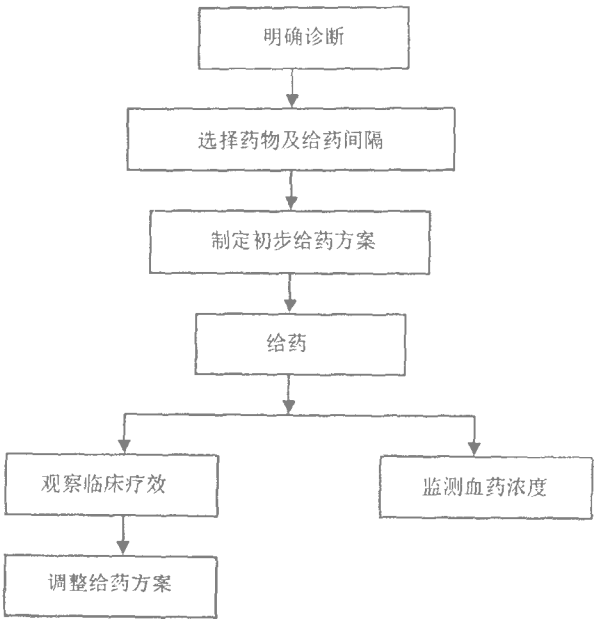


图 1-7 给药个体化程序图

用 $D_{(试)}$后可用两种方法求得血浓度 $C^{ss}_{min(试)}$

1.一点法 $C^{ss}_{min(试)} = (0.6/e^{-0.023\ 1\times10})e^{-0.023\ 1\times24}/(1 - e^{-0.023\ 1\times24}) = 1.02\ ng \cdot ml^{-1}$

$D_{(调)} = (1.20/1.02) \times 0.4 = 0.47\ mg$

2.重复一点法 $k_e = \ln[0.6/(0.9 - 0.6)]/24 = 0.028\ 89 \cdot h^{-1}$

$C^{ss}_{min(试)} = (0.6/e^{-0.028\ 89\times10})e^{-0.028\ 89\times24}/(1 - e^{-0.028\ 89\times24}) = 0.8\ ng \cdot ml^{-1}$

$D_{(调)} = (1.20/0.8) \times 0.4 = 0.6\ mg$

用“一点法”和“重复一点法”分别求得 $D_{(调)}$为 0.47 mg 和 0.6 mg。一般讲后者采用病人自己得 k_e,故 $D_{(调)}$为 0.6 mg 比较准确。

无论一点法和重复一点法，其适用条件是：①假定为一室模型，②取血必须在消除相，③必须从第一次给药算起，④对测定结果要求准确。

总之，TDM 工作作为一种新的实验室手段在保障药物正确使用，减少药物毒性，提高病人医疗质量方面的贡献已有共识，但是也应该看到 TDM 的适用范围也是有一定的局限性的，首先是需要进行血药浓度监测的药物并不很多，再者，常用药物中 90% 以上并不需要监测，很多药物有效的血药浓度范围还不知道，监测亦无意义。但随着现代医学的进步，药代动力学理论和分析技术的发展，TDM 将在不久的将来得到进一步的发展和普及。

需要全本请访问 www.ertongbook.com